

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Mai 2005 (12.05.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/041973 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/517,
A61P 29/00, 1/00

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim/Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011989

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Oktober 2004 (23.10.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 50 717.5 30. Oktober 2003 (30.10.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTER-
NATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216
Ingelheim/Rhein (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JUNG, Birgit [DE/DE];
Schossäcker 9, 88471 Laupheim (DE). PUESCHNER,
Hubert [DE/DE]; Theodor-Heuss-Str. 24 /1, 88400
Biberach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

WO 2005/041973 A1

(54) Title: USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORI-
SCHER PROZESSE

(57) Abstract: The invention relates to the use of selected quinazoline, tautomers thereof, stereoisomers and salts thereof, particu-
larly physiologically compatible salts thereof having inorganic or organic acids or bases, for the production of a medicament in order
to prevent or treat diseases of the respiratory tracts or lungs, in addition to other inflammatory diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung ausgewählter Chinazoline, deren Tautomere,
deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säu-
ren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen der Atemwege oder der
Lunge sowie weiterer inflammatorischer Erkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY

Verwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung
inflammatorischer Prozesse

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Chinazolin-
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- 10 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-
7-methoxy-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-
methoxy-chinazolin,
- 15 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-
1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-
chinazolin,
- 20 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-
25 oxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-
oxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-
methoxy-chinazolin,

- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 15 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (28) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (29) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (35) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (36) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (37) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxy-carbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-25 amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (42) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (43) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-30 methoxy-chinazolin,
- (44) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- (45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin und
- (51) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose oder hyperreaktiven Atemwegen.

Ferner sind die Verbindungen auch geeignet zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder der Gallengänge oder Gallenblase, die

mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Geschwüren oder bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten
5 Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome oder Proteinverlustsyndrome,

desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei
10 entzündlichen Pseudopolypen, bei Colitis cystica profunda oder bei Pneumatosis cystoides intestinales.

Als bevorzugte Anwendungsgebiete seien entzündliche Erkrankungen der Atemwegsorgane oder des Darmes genannt, wie chronische Bronchitis (COPD),
15 chronische Sinusitis, Asthma, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes.

Besonders bevorzugte Anwendungsgebiete sind entzündliche Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge wie chronische Bronchitis (COPD) oder Asthma.

20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen
25 Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen,

30 zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa sowie Geschwüren und bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-

Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie
5 rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei
entzündlichen Pseudopolypen sowie bei Colitis cystica profunda und bei
Pneumatosis cystoides intestinales,

umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines oder mehrerer der
10 vorstehend genannten Verbindungen (1) bis (8) oder gegebenenfalls eines deren
physiologisch verträglichen Salze an einen Patienten, der einer solchen Behandlung
bedarf.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die genannten Verbindungen in
15 Dosierungen von 0.001-10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0.01-1,5 mg/kg
eingesetzt, wobei die Gabe zweckmäßigerweise 1 bis 3 mal täglich erfolgt.

Die Wirkstoffe können oral, bukkal, parenteral, durch Inhalations-Zerstäubung, rektal
oder topisch verabreicht werden. Eine parenterale Verabreichung kann subkutane,
20 intravenöse, und intramuskuläre Injektionen und Infusionstechniken umfassen.

Zur Verabreichung können übliche Darreichungsformen verwendet werden,
beispielsweise die in den vorstehend zu den Wirkstoffen zitierten genannten
Darreichungsformen. Beispielsweise lassen sich die Wirkstoffe, gegebenenfalls in
25 Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren
inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke,
Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinyl-
pyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin,
Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol,
30 Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren
geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées,
Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die Wirkstoffe können oral in einer breiten Vielfalt von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise können sie zusammen mit verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, harten Bonbons, Pulvern, Zerstäubungen, wässrigen
5 Suspensionen, Elixiren, Sirupen und dergleichen formuliert werden. Derartige Träger umfassen beispielsweise feste Verdünner oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Zudem können derartige orale Formulierungen auf geeignete Weise mit Hilfe von verschiedenen, üblicherweise für diesen Zweck eingesetzten Agenzien gesüsst und/oder aromatisiert
10 sein. Im allgemeinen sind die Wirkstoffe in solchen oralen Dosierungsformen mit Konzentrationsspiegeln vorhanden, deren Bereich, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, von etwa 0.5 Gew.-% bis etwa Gew.-90 % reicht, in Mengen, die ausreichen, um die gewünschten Dosierungseinheiten zu ergeben. Andere geeignete Dosierungsformen für die Wirkstoffe umfassen Formulierungen zur kontrollierten
15 Freisetzung und Vorrichtungen, die den Fachpersonen auf dem betreffenden Gebiet wohlbekannt sind:

Zu Zwecken der parenteralen Verabreichung sind Lösungen der Wirkstoffe in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol verwendbar, sowie sterile
20 wässrige Lösungen der entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salze. Derartige wässrige Lösungen sollten nötigenfalls auf geeignete Weise gepuffert und der flüssige Verdünner mit genügend Salz oder Glucose isotonisch gemacht werden. Besonders eignen sich diese bestimmten wässrigen Lösungen zum Zwecke von intravenösen, intramuskulären und subkutanen Injektionen. In diesem Zusammen-
25 hang sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien nach gängigen, den Fachpersonen wohlbekannten Techniken leicht zu erhalten. Beispielsweise wird gewöhnlich destilliertes Wasser als flüssiger Verdünner verwendet, und das Endpräparat wird durch einen geeigneten Bakterienfilter wie ein Filter aus gesintertem Glas oder aus Kieselgur oder aus unglasiertem Porzellan geführt.
30 Bevorzugte Filter dieses Typus umfassen die Berkefeld-, Chamberland- und Asbestscheiben-Metall-Seitzfilter, bei denen das Fluid mit Hilfe einer Saugpumpe in einen sterilen Behälter hinein gesaugt wird. Während der Herstellung dieser injizierbaren Lösungen sollten durchgehend die nötigen Verfahrensschritte vorgenommen werden, um zu sichern, dass die Endprodukte in sterilem Zustand

erhalten werden. Zu Zwecken der transdermalen Verabreichung kann die Dosierungsform der bestimmten Verbindung oder Verbindungen beispielsweise Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes, Gele, Zäpfchen, Formulierungen zur dauerhaften geschwindigkeitsbegrenzten Freisetzung und Vorrichtungen dazu
5 umfassen. Derartige Dosierungsformen umfassen die bestimmte Verbindung bzw. die bestimmten Verbindungen und können Ethanol, Wasser, Eindringfördermittel und inerte Träger wie Gel-Erzeuger, Mineralöl, Emulgatoren, Benzylalkohol und dergleichen umfassen.

Eine inhalative Verabreichung erfolgt in Form von Pulverformulierungen mit Lactose
10 und anderen Hilfsstoffen oder in Form wässriger Lösungen als Aerosol.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Inhalationspulver können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Ist der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen
15 Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat)
20 oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

25

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt.
30 Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasserstoffen wie n-Propan, n-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte

Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluor-ethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (Surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

10 Erfolgt die inhalative Applikation des erfindungsgemäßen Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Lösungen oder Suspensionen kommen als Lösungsmittel wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber
15 Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis zu 70 Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprozent werden von Wasser aufgefüllt. Die den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthaltenden Lösungen oder Suspensionen werden gegebenenfalls mit geeigneten Säuren auf
20 einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren Verwendung finden. Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind:
25 Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere. Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Unter den organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt. Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden,
30 insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf, insbesondere eine antiinflammatorische Wirkung.

5

Beispielsweise wurden die Verbindungen

(A) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

10

(B) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-oxy}-7-methoxy-chinazolin,

(C) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetyl-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

15

(D) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(E) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

20

(F) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetyl-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

25

(G) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(H) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

30

(I) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(K) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

(L) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin und

(M) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin

zur Untersuchung der antiinflammatorischen Wirkung dem folgenden Test
10 unterworfen:

**Test 1: Hemmung der Rauch-induzierten Akkumulation von Granulozyten
im Lungengewebe**

15 **Lungenindikationen:** Hemmung des Zigarettenrauch-induzierten Einstroms von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe durch die o.g. EGF Rezeptor Kinase Hemmer

Methode:

20 Männliche Ratten (Stamm: Sprague-Dawley) mit einem Gewicht von 250-300 g wurden 5 Tage lang dem Rauch von 8 Zigaretten pro Tag ausgesetzt. Die Tiere in der mit Verbindung A behandelten Gruppe erhielten täglich 30 min vor Beginn der Rauchexposition unter einer Narkose mit Isofluran eine intratracheale Gabe von 0.03 oder 0.1 mg/kg der Verbindung A in einem Volumen von 0.05 ml verabreicht. Am
25 letzten Versuchstag wurden die Tiere 4 Stunden nach der letzten Rauchexposition getötet und das Lungengewebe entnommen. Aus jeder Lunge wurde eine Probe von 70 – 200 mg entnommen und in ein mit 1ml 0,5% Hexadecyltrimethylammoniumbromid vorbereitetes Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden 15 sec mit einem Ultraturrax homogenisiert. Die Homogenate wurden
30 bei 15700 g in einer Eppendorf Tischzentrifuge 5 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert. Von dem Überstand wurden 50 ml entnommen und mit 250 ml Phosphatpuffer (50mmol/l), der 0.197 mg/ml O-Dianisidin Dihydrochlorid enthielt, vermischt. Nach einer 10 minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde mit einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 450 nm die Absorption gemessen.

Durch lineare Regression wurde die Dosis ermittelt, die zu einer Hemmung der MPO-Aktivität um 50% (= ID50) führte.

Ergebnis:

- 5 Exposition von Zigarettenrauch führte bei Ratten zu einem Einstrom von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe, gemessen durch den Gewebsgehalt an Myeloperoxidase, die spezifisch ist für neutrophile Granulozyten. Intratracheale Behandlung der Tiere mit dem EGFR Kinase Hemmer A bewirkte eine signifikante ($p < 0,005$) Hemmung der Rauch-bedingten Akkumulation von Granulozyten und
- 10 erzeugte damit eine antiinflammatorische Wirkung.

Weitere Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

| Wirkstoff | ID50 [mg/kg] |
|-----------|--------------|
| A | 0.100 |
| B | 0.010 |
| C | 0.030 |
| D | 0.020 |
| E | 0.400 |
| F | 0.015 |
| G | 0.010 |
| H | 0.150 |
| I | 0.150 |
| K | 0.130 |
| L | 0.400 |
| M | 0.070 |

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von Chinazolinen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-
7-methoxy-chinazolin,
- 10 (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-
methoxy-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-
1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-
chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
20 chinazolin,
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yl-
oxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yl-
oxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetylamino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-
methoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-
chinazolin,

- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- 5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetylamino-ethoxy)-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methansulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,
- 20 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 10 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 15 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butoxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (29) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- (34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 5 (35) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (36) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (37) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-
10 chinazolin,
- (38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 15 (39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
20
- (41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (42) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
25
- (43) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (44) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
30
- (45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

- (46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin und
- (51) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen,

entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder der Gallengänge oder Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen,

entzündlicher Erkrankungen der Gelenke, entzündlicher Erkrankungen der Haut, der Augen, entzündlicher Pseudopolypen, Colitis cystica profunda oder Pneumatosis cystoides intestinales.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Behandlung der oberen und unteren Atmungsorgane oder des Darmes handelt.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, chronische Sinusitis, Asthma, zystische Fibrose, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes handelt.

5

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, Asthma oder zystische Fibrose handelt.

5. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen,

10

entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder der Gallengänge oder Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen,

15 entzündlicher Erkrankungen der Gelenke, entzündlicher Erkrankungen der Haut, der Augen, entzündlicher Pseudopolypen, Colitis cystica profunda oder Pneumatosis cystoides intestinales, umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines Chinazolins ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

20 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-amino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

25

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-methansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

(4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

30

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(methoxymethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(piperidin-3-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-acetyl-amino-ethyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- (11) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-7-hydroxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(dimethylamino)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{trans-4-[(morpholin-4-yl)sulfonylamino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-acetyl-amino-ethoxy)-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-(2-methanesulfonylamino-ethoxy)-chinazolin,

- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-aminocarbonylmethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (20) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(tetrahydropyran-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (21) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (22) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(morpholin-4-yl)sulfonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (23) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(trans-4-ethansulfonylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-ethoxy-chinazolin,
- 20 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- 25 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-acetylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 30 (28) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(tert.-butyloxycarbonyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

- (29) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(tetrahydropyran-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (31) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-methyl-piperazin-1-yl)carbonyl]-N-methyl-amino}-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (32) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[(morpholin-4-yl)carbonylamino]-
10 cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl]-piperidin-4-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy}-7-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (35) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-acetyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (36) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- (37) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(1-methansulfonyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (38) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-7(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (39) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-isopropoxyloxycarbonyl-piperidin-4-yloxy)-
7-methoxy-chinazolin,
- 30 (40) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(cis-4-methylamino-cyclohexan-1-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,

- (41) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{cis-4-[N-(2-methoxy-acetyl)-N-methyl-amino]-cyclohexan-1-yloxy}-7-methoxy-chinazolin,
- (42) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-(piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (43) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-(2-methoxy-acetyl)-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (44) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6-[1-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 10 (45) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(cis-2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (46) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-methyl-morpholin-4-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 15 (47) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-yl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 20 (48) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(N-methyl-N-2-methoxyethyl-amino)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (49) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-(1-ethyl-piperidin-4-yloxy)-7-methoxy-chinazolin,
- 25 (50) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(2-methoxyethyl)carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin und
- 30 (51) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[1-[(3-methoxypropyl-amino)-carbonyl]-piperidin-4-yloxy]-7-methoxy-chinazolin,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

- 5 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um eine Behandlung der oberen und unteren Atmungsorgane oder des Darmes handelt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, chronische Sinusitis, Asthma, zystische Fibrose, M. Crohn,
- 10 Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes handelt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, Asthma oder zystische Fibrose handelt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/011989

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/517 A61P29/00 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9 October 2003 (2003-10-09) | 1-8 |
| Y | page 1, paragraph 1 | 1-8 |
| Y | DE 100 42 059 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraph '0001! paragraph '0029! - paragraph '0030! | 1-8 |
| Y | DE 100 42 058 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraph '0028! - paragraph '0030! | 1-8 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 February 2005

Date of mailing of the international search report

24/02/2005

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP2004/011989

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 5-8 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP2004/011989

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 03082290 | A | 09-10-2003 | DE 10214412 A1 | 09-10-2003 |
| | | | DE 10231711 A1 | 22-01-2004 |
| | | | AU 2003226705 A1 | 13-10-2003 |
| | | | BR 0308902 A | 04-01-2005 |
| | | | CA 2476008 A1 | 09-10-2003 |
| | | | WO 03082290 A1 | 09-10-2003 |
| | | | EP 1492536 A1 | 05-01-2005 |
| | | | US 2004048880 A1 | 11-03-2004 |
| DE 10042059 | A1 | 07-03-2002 | AU 9548101 A | 13-03-2002 |
| | | | CA 2417652 A1 | 28-01-2003 |
| | | | WO 0218372 A1 | 07-03-2002 |
| | | | EP 1315718 A1 | 04-06-2003 |
| | | | JP 2004507535 T | 11-03-2004 |
| | | | US 2002049197 A1 | 25-04-2002 |
| DE 10042058 | A1 | 07-03-2002 | AU 8769401 A | 13-03-2002 |
| | | | BG 107559 A | 31-10-2003 |
| | | | BR 0113519 A | 01-07-2003 |
| | | | CA 2417897 A1 | 30-01-2003 |
| | | | CN 1449390 T | 15-10-2003 |
| | | | WO 0218351 A1 | 07-03-2002 |
| | | | EP 1315705 A1 | 04-06-2003 |
| | | | HU 0300819 A2 | 29-09-2003 |
| | | | JP 2004507529 T | 11-03-2004 |
| | | | MX PA03001483 A | 06-06-2003 |
| | | | NO 20030870 A | 25-02-2003 |
| | | | PL 360248 A1 | 06-09-2004 |
| | | | SK 2312003 A3 | 07-10-2003 |
| | | | US 2002082271 A1 | 27-06-2002 |
| | | | ZA 200300991 A | 16-04-2004 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/.../P2004/011989

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/517 A61P29/00 A61P1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 03/082290 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; JUNG, B) 9. Oktober 2003 (2003-10-09) | 1-8 |
| Y | Seite 1, Absatz 1 | 1-8 |
| Y | DE 100 42 059 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 7. März 2002 (2002-03-07) Absatz '0001! Absatz '0029! - Absatz '0030! | 1-8 |
| Y | DE 100 42 058 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG) 7. März 2002 (2002-03-07) Absatz '0028! - Absatz '0030! | 1-8 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Februar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/02/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 5-8 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In
des Aktenzeichen
107/L. 2004/011989

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 03082290 | A | 09-10-2003 | DE 10214412 A1 | 09-10-2003 |
| | | | DE 10231711 A1 | 22-01-2004 |
| | | | AU 2003226705 A1 | 13-10-2003 |
| | | | BR 0308902 A | 04-01-2005 |
| | | | CA 2476008 A1 | 09-10-2003 |
| | | | WO 03082290 A1 | 09-10-2003 |
| | | | EP 1492536 A1 | 05-01-2005 |
| | | | US 2004048880 A1 | 11-03-2004 |
| DE 10042059 | A1 | 07-03-2002 | AU 9548101 A | 13-03-2002 |
| | | | CA 2417652 A1 | 28-01-2003 |
| | | | WO 0218372 A1 | 07-03-2002 |
| | | | EP 1315718 A1 | 04-06-2003 |
| | | | JP 2004507535 T | 11-03-2004 |
| | | | US 2002049197 A1 | 25-04-2002 |
| DE 10042058 | A1 | 07-03-2002 | AU 8769401 A | 13-03-2002 |
| | | | BG 107559 A | 31-10-2003 |
| | | | BR 0113519 A | 01-07-2003 |
| | | | CA 2417897 A1 | 30-01-2003 |
| | | | CN 1449390 T | 15-10-2003 |
| | | | WO 0218351 A1 | 07-03-2002 |
| | | | EP 1315705 A1 | 04-06-2003 |
| | | | HU 0300819 A2 | 29-09-2003 |
| | | | JP 2004507529 T | 11-03-2004 |
| | | | MX PA03001483 A | 06-06-2003 |
| | | | NO 20030870 A | 25-02-2003 |
| | | | PL 360248 A1 | 06-09-2004 |
| | | | SK 2312003 A3 | 07-10-2003 |
| | | | US 2002082271 A1 | 27-06-2002 |
| | | | ZA 200300991 A | 16-04-2004 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.